Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité — Berlin
Stellv. Direktor: Prof. Dr. V. Schilling.

Ueber gemeinsames Auftreten von Morbus Basedowii und Diabetes mellitus.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Robert Mönninghoff
aus Wanne-Eickel.

Tag der Promotion: 4. 3. 1933.

Druck: Buchdruckerei Michel, Berlin NW 6, Marienstraße 11

235

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht
Referent: Priv. Doz. Dr. Farmer Loeb
Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Geschichtliches.

Ueber gleichzeitiges Auftreten von Basedow und Diabetes mellitus liegen mannigfache Beobachtungen und Untersuchungen vor. In der Literatur wird erstmalig 1867 von Dumontpallier darüber berichtet; 1874 teilt Brunton in England einen Fall und 1878 Hartmann in Deutschland zwei Fälle mit. In Dänemark beschreibt Budde 1891 zwei Fälle, in Amerika veröffentlicht Manges 1899 einen Fall, Storn 1902 und Greelay 1915 mehrere Fälle. 1919 berichtet Labbé über 5 von ihm beobachtete Fälle, Joslin und Lahey berichten über 75 Fälle, Wilder über 38 und Rabinowitz über 24 Fälle.

Häufigkeit.

Ueber die Häufigkeit des Vorkommens von Diabetes bei Basedow sind die Angaben in der Literatur nicht ganz übereinstimmend. Sattler gibt die Häufigkeit des Auftretens von Diabetes bei Basedow mit 3 %, Holst mit 2,1 % und Teschemacher (zit. n. H. Strauss) mit 1 % an. Eppinger hält die Angabe von Sattler für zu hoch. Er sah unter 104 Basedowfällen nur einmal Diabetes. Forschbach und Severin fanden unter 11 Basedowikern einmal echten Diabetes, Ginsberg 6 mal unter 277 Fällen von Hyperthyreoidismus. Fitz zählte unter 1800 Fällen von Basedow an der Mayoschen Klinik nur 9 mal Diabetes = 0,5 %; Joslin und Lahey beobachteten unter 228 Basedowikern in 38,6 % Diabetes, wohingegen sie unter 4917 Diabetikern nur bei 43 Erscheinungen von Morbus Basedow feststellten. Von Noorden fand unter 1000 Diabetikern 6 mai Zeichen von Morbus Basedowii = 0,6 %. H. Strauss fand unter 36 Diabetikern 2 mal Basedow und 5 mal Status thyreotoxicus. Seyfarth (zit. n. H. Strauss) fand unter 289 Diabetikern einmal Morbus Basedow.

Definition.

Aus den Angaben in der Literatur, besonders der älteren, ist nicht immer klar ersichtlich, ob es sich bei den jeweiligen Fällen um echten Diabetes oder nur um vorübergehende Glykosurie gehandelt hat. Deshalb erscheint es erforderlich, den Begriff des Diabetes mellitus beim Basedow

näher festzulegen. Die Symptome des Basedow und Diabetes sind vielfach die gleichen, worauf früher schon Gauthier (zit. n. Bettmann) und neuerdings Ginsberg hingewiesen haben. Gemeinsame Symptome sind nach letzterem: Gewichtsverlust, niedriger respiratorischer Quotient, vermehrter Eiweißumsatz und Verminderung des Leberglykogens. Klinische Symptome des Diabetes mellitus, die auch bei Basedow auftreten können, sind: Kachexie Schwäche, erhöhte Pulsfrequenz, Polyphagie, Polydipsie und Polyurie (Bettmann). Tritt nun in einem solchen Falle von Morbus Basedowii spontane oder alimentäre Glykosurie auf, so wird das Bild des Diabetes leicht vorgetäuscht. Erschwert wird eine Unterscheidung zwischen spontaner und alimentärer Glykosurie und echtem Diabetes bei Morbus Basedowii auch dadurch, daß es fließende Uebergänge gibt (Bettmann, Holst). Holst äußert die Vermutung, daß nur graduelle Unterschiede zwischen diesen drei Krankheitszeichen bestehen. Forschbach und Severin sahen bei einem Fall von Morbus Basedowii spontane transitorische Glykosurie. Henry John gibt der Vermutung Ausdruck, daß der Uebergang vom latenten zum manifesten Diabetes bei Hyperthyreoidismus möglicherweise durch die allgemeine Stoffwechselsteigerung verursacht ist. Mit letzterer sei eine Ueberernährung verbunden, die das Pankreas über Gebühr beanspruche. Zum Beweise führt er an, daß die stoffwechselvermindernde Thyreoidektomie die Kohlehydrattoleranz steigere. Auch bei leichten Hyperthyreosen ist nach seiner Ansicht das Pankreas infolge der hohen Beanspruchung gefährdet.

In den meisten Fällen wird jedoch eine Trennung der einfachen Basedowglykosurie und des echten Diabetes möglich sein, wenn man beachtet, daß alimentäre und spontane Glykosurie meist vorübergehend sind, während der Diabetes meist einen chronischen Verlauf hat (Bettmann). Zur Diagnose eines echten Diabetes muß ferner festgestellt werden, daß die Zuckerausscheidung auch unabhängig von der Zuckeraufnahme besteht. Tritt Aceton oder Acetessigsäure auf, so handelt es sich wohl mit Sicherheit um einen echten Diabetes (Bettmann). Keinen verläßlichen Anhalt gibt der Nüchternblutzuckerwert und der Verlauf der Zuckerbelastungskurven. Darüber wird noch an späterer Stelle ausführlicher berichtet. Allan Eustis gibt folgende Definition zur Unterscheidung des Diabetes mellitus von der alimentären Glykosurie: „Bei der alimentären Glykosurie handelt es sich um ein Ueberschreiten der Menge an Kohlehydraten, die der betreffende Organismus zu verbrennen imstande ist. Nimmt man dieses Zuviel an Kohlehydraten, aus der Nah-

rung, so hört die Zuckerausscheidung auf. Der Diabetes mellitus ist gekennzeichnet durch eine Dauerausscheidung von Zucker. Bei vielen Fällen gelingt es, dieser durch völlige Entziehung der Kohlehydrate Herr zu werden; bei nicht wenigen Fällen hält aber trotzdem die Zuckerausscheidung an. Solche Individuen bilden den Zucker aus Eiweiß."

Kosterlitz hat eine Methode ausgearbeitet, die geeignet erscheint, bei zweifelhaften Glykosurien die Diagnose Diabetes sicherzustellen. Er weist bei der Galaktosebelastungsprobe Galaktose und Glukose getrennt im Blut und Urin nach und fand eine typische Reaktion bei Diabetes und keine Störung der primären Galaktoseassimilation. Diese Methode wurde in dem einen der unten näher geschilderten Fälle angewandt und zeigte eine für Diabetes charakteristische Reaktion.

Pathogenese.

Fast alle Autoren sind der Ansicht, daß es sich bei der Kombination von Basedow und Diabetes nicht um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, sondern daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten besteht (Hannemann, Eppinger, Holst, Labbé, Gilbert-Dreyfuß). Für diese Ansicht sprechen eine ganze Reihe von klinischen, experimentellen und pathologisch-anatomischen Tatsachen. Sattler nimmt ein zufälliges Zusammentreffen an in den Fällen, in denen sich der Basedow zum größten Teil zurückgebildet hat und auch wohl da, wo der Diabetes schon vorher bestand. Für die übrigen Fälle nimmt auch er einen ursächlichen Zusammenhang an.

Klinische Beobachtungen.

Zunächst ist der Diabetes bei Basedowkern viel häufiger als bei normalen Menschen (O'Day, Holst, Forschbach und Severin u. a.). Nach zahlreichen Beobachtungen werden meist junge Leute von Basedow und Diabetes befallen. Für die ursächliche Bedeutung des Basedow für die Entstehung des Diabetes spricht die klinische Erfahrung über die Aufeinanderfolge der beiden Krankheiten. Meist geht der Basedow voraus (in 85% der Fälle nach Fitz, Wilder, Joslin zit. n. Labbé und Gilbert-Dreyfuß). Nur selten geht der Diabetes voraus (1Fall von 22 nach Fitz; 3 Fälle von 12 nach Wilder). Für nähere Beziehungen zwischen Basedow und Diabetes sprechen folgende Tatsachen: Basedow befällt meist das weibliche Geschlecht in den jüngeren Lebensjahren, Diabetes vorwiegend ältere Männer. Bei der Kombination

ist das weibliche Geschlecht stärker vertreten und zwar ungefähr im gleichen Verhältnis wie bei Basedow allein, nämlich 5 : 1 (nach Sattler). Nach Bettmann ist die Kombination noch häufiger bei Frauen (unter 17 Fällen 16 Frauen und 1 Mann). Nach O'Day's Beobachtungen, die mit anderen übereinstimmen, werden meist junge Leute von Basedow und Diabetes befallen, nur einer von 4 Patienten war über 30 Jahre alt. Für gewisse Beziehungen sprechen auch Beobachtungen von gehäuftem Vorkommen von Basedow oder Diabetes bei verschiedenen Gliedern derselben Familie (Allan Reeve Manby, G. L. Rhodenburg). Für die thyreogene Ursache spricht der Parallelismus in den Schwankungen der Basedowerscheinungen und der Kohlehydrattoleranz in dem Sinne, daß einer Exacerbation der Basedowsymptome eine verminderte Kohlehydrattoleranz entspricht. In dem gleichen Sinne spricht folgendes: in den ersten (6—24) Stunden nach der Operation von Basedowstrumen beobachtet man häufig eine Herabsetzung der Kohlehydrattoleranz, die auf Ausquetschung von Schilddrüsensubstanz in die Blutbahn zurückzuführen ist. Dieser Vorgang wird als postoperative Reaktion bezeichnet.

Eine interessante Tatsache, die von vielen Klinikern bestätigt worden ist, ist das Auftreten von Glykosurie nach oraler Verabreichung von Schilddrüsentabletten (Eppinger, Falta und Rudinger, Rhodenburg). In einigen Fällen, bei denen jedoch von verschiedenen Autoren eine latente Disposition angenommen wird, hat sich daraus ein echter Diabetes entwickelt (Eppinger, Falta, Fr. v. Müller, von Norden, Senator, Ewald). Grawitz u. a. beobachteten Steigerung der Glykosurie bei Diabetes mellitus nach Zufuhr von Schilddrüsentabletten.

Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion.

Da der Basedow in der Hauptsache auf eine Erkrankung der Schilddrüse und der Diabetes auf eine Erkrankung des Inselapparates des Pankreas zurückzuführen ist, verdichtet sich für uns die Frage nach der Aetiologie des Diabetes bei bestehendem Basedow dazu, ob Beziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas bestehen und im speziellen, ob Ueberfunktion der Schilddrüse Unterfunktion des Pankreas zur Folge haben kann. F. Kraus spricht in Bezug auf die Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen die Ansicht aus, daß es keine Krankheitsform gäbe, die dauernd in der Affektion nur einer Blutdrüse bestünde. Gewöhnlich handelt es sich um polyglanduläre Prozesse. Chvostek ist gleicher

Ansicht. Bei Ausfall einer Drüse treten andere vikariierend ein. Chvostek nimmt u. a. Beziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas an, auch Bittorf hält den Basedow für eine polyglanduläre Erkrankung — eine ganze Reihe Drüsen u. a. das Pankreas seien miterkrankt. Nach E. Kraus sind beim Diabetes auch andere Drüsen u. a. die Thyreoidea beteiligt. Labbé und Gilbert-Dreyrfuß sprechen von einer komplexen Pathogenese des Diabetes bei Basedow. Grundsätzlich sei der basedowische Diabetes ein gewöhnlicher Diabetes, an die Insuffizienz der inneren Pankreassekretion gebunden. Ein Unterschied bestehe in den gleichzeitigen Schwankungen mit dem Basedow und darin, daß er nicht so gut auf Diät und Insulin reagiere.

Experimentelle Untersuchungen.

Experimentell erforscht sind die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas von Eppinger, Falta und Rudinger. Sie haben festgestellt, daß Schilddrüse und Pankreas, sowie Pankreas und chromaffines System gegenseitige Hemmung, Schilddrüse und chromaffines System dagegen gegenseitige Förderung ausüben. In Anwendung auf die menschliche Pathologie kommen die vorgenannten Autoren bezüglich der Schilddrüsenhyperfunktion zu folgenden Schlüssen: das Schilddrüsensekret hat direkte und indirekte Wirkungen. Zu den direkten ist die Steigerung des Eiweiß-, Fett- und Salzstoffwechsels zu rechnen. Zu den indirekten Wirkungen gehören

1. eine verstärkte Förderung des chromaffinen Systems, deren Folge eine vermehrte Mobilisierung der Kohlehydrate ist;
2. eine verstärkte Hemmung auf das Pankreas und infolgedessen relative Insuffizienz des Inselapparates.

Durch diese beiden Momente wird die zuerst von Kraus und Chvostek beobachtete alimentäre Glykosurie bei Morbus Basedowii verursacht, ebenso der gelegentlich auftretende Diabetes mellitus und die Glykosurie nach dem Gebrauch von Schilddrüsentabletten.

Okumura fand, daß die durch Zufuhr von Thyreodin und Zucker hervorgerufene Stoffwechselsteigerung durch Zufuhr von Insulin und Zucker wieder herabgesetzt wird. Dieser Einfluß kann nicht durch Insolinhypoglykämie bedingt sein, da die Insulinwirkung durch Zucker ausgeglichen wird, sondern ist vielmehr auf eine antagonistische Wirkung beider Hormone im Sinne von Eppinger, Falta und Rudinger zurück-

zuführen. Lundberg bestätigt experimentell die antagonistische Wirkung von Thyroxin und Insulin. Er beobachtete, daß Insulin den durch Thyroxin oder Thyreoideasubstanz herbeigeführten Eintritt der Metarmorphose von Axolotln verhindert. Lorand (zit. n. Chvostek) Falta, Friedmann und Gottesmann fanden, daß bei pankreaslosen Tieren die Zuckerausscheidung und Hyperglykämie schwand oder doch stark zurückging, wenn sie bei diesen Tieren die Schilddrüse resezierten. Aldo Massaglia sah keine Verminderung der Glykosurie, wenn er erst das Pankreas und dann die Schilddrüse resezierte. Operierte er in umgekehrter Reihenfolge, so war die Glykosurie nur gering. Licini (zit. n. Chvostek) sah nach Pankreasexstirpation Zeichen erhöhter Tätigkeit an der Schilddrüse.

Wirkungsmechanismus.

Wie bewirkt nun eine erhöhte Tätigkeit der Schilddrüse oder Zufuhr von Schilddrüsensubstanz Zuckerausscheidung? Nach Falta wirkt das Schilddrüsensekret auf das Pankreas hemmend, indem es entweder die innersekretorische Tätigkeit desselben direkt hemmt oder das produzierte Sekret des Pankreas irgendwo, vielleicht in der Leber abschwächt. Bei verstärkter Schilddrüsentätigkeit erfolge zuerst dauernde Ueberfunktion des Pankreas zur Aufrechterhaltung der Regulation im Organismus. Erst wenn das Pankreas der dauernden Mehrbelastung nicht gewachsen sei, erfolge Erschöpfung und Insuffizienz. Die Folge sei zunächst nur Herabsetzung der Assimilationsgrenze (alimentäre Glykosurie), bei höheren Graden Auftreten von Zucker auch bei normaler Kost (spontane Glykosurie). Auch Eppinger nimmt an, daß von der Schilddrüse direkte oder indirekte Erregungen auf die Kohlehydratbildung bzw. -mobilisierung ausgehen, die bei Hyperfunktion verstärkt werden. Nach H. Strauß kommt die Wirkung des Schilddrüsensekretes auf den Kohlehydratstoffwechsel dadurch zustande, daß durch Sympathicusreiz eine vermehrte Zuckerausscheidung aus der Leber stattfindet. Auch Falta und Eppinger nehmen an, daß das Schilddrüsensekret über den Weg des Sympathicus wirkt. Zu ähnlichen Schlüssen kommen Leon Asher u. a. Das Thyroxin sensibilisiert das Adrenalin. Falta, Newburgh und Nobel (zit. n. H. Strauß) haben jedoch gezeigt, daß die Glykosurie nach Verabreichung von Thyreoidea nicht mit der Adrenalinglykosurie parallel geht.

Pathologisch- anatomische Beobachtungen.

Für den Diabetes mellitus nehmen wir, wenn er allein auftritt, eine Affektion des Pankreas an, die häufig, jedoch

nicht immer pathologisch-anatomisch nachweisbar ist. Nun liegen zahlreiche Beobachtungen vor, die bei der Kombination von Basedow und Diabetes mellitus pathologisch-anatomische Veränderungen des Pankreas gezeigt haben.

Pettavel (zit.n. Holst) fand in einigen Fällen Veränderungen des Pankreas, insbesondere des Inselapparates, wie Entartung, bezw. Nekrose, Rundzzelleninfiltration und zahlenmäßige Verminderung der Langerhans'schen Inseln. Holst fand bei 6 von 10 obduzierten Fällen erhebliche Verminderungen des Pankreasgewichtes (bis um 50%), zahlenmäßige Verminderung der Langerhans'schen Inseln und Veränderungen ihres Baues, sowie fibröse Umwandlung. Er kommt zu dem Schlusse, daß die Produkte der Basedowstruma, teilweise durch ihre anregende Wirkung auf das Adrenalin, eine, meist funktionelle, bisweilen jedoch eine anatomische Affektion des Pankreas hervorrufen. Falta nimmt nur bei echtem Diabetes bei Basedow Inselveränderungen an. Nach Ansicht von Forschbach und Severin kommen jedoch geringere Veränderungen des Inselapparates auch bei weniger hochgradigen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels vor. Pettavel fand bei einem Basedowfall mit alimentärer Glykosurie hydropische Schwellungen der Langerhans'schen Inseln. Kato fand bei Morbus Basedowii meist starke Atrophie und Schrumpfung des Pankreasparenchyms, insbesondere Atrophie und Sklerose der Langerhans'schen Inseln, daneben stellenweise kompensatorische Hypertrophie.

Wie kommt es nun zu diesen pathologisch-anatomischen Veränderungen des Inselapparates des Pankreas bei Morbus Basedow? Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, daß das vermehrte Schilddrüsensekret dabei eine ausschlaggebende Rolle spielt. Friedmann und Gottesman nehmen an, daß beim Hyperthyreodismus die Langerhans,schen Inseln stets funktionell gestört und beim Zusammentreffen mit Diabetes mellitus auch histologisch verändert sind. — Da Hyperthyreoidismus die Langerhans'schen Inseln in ihrer Funktion und ihrem Bau beeinträchtigt, liegt die Vermutung nahe, daß Veränderungen der inneren Pankreassekretion die Schilddrüse funktionell oder anatomisch beeinflussen. Eine Bestätigung dieser Annahme geben die Beobachtungen Bergstrand's, der bei 6 Fällen von Diabetes mellitus 3 mal histologische Veränderungen der Schilddrüse im Sinne von Basedowkröpfen fand.

Aus der Gegensätzlichkeit zwischen Basedow und Myxoedem sind auch entgegengesetzte Wirkungen auf das Pankreas zu erwarten. Klose (zit. n. Holst) u. a. haben eine

erhöhte Zuckertoleranz und Hypertrophie der Langerhansschen Inseln bei Myxödematösen gefunden. Experimentelle Bestätigung erfuhren diese Beobachtungen durch Lorand, Falta und Bertelli (zit. n. Chvostek), die Vermehrung und Hyperthrophie der Langerhans'schen Inseln und Steigerung der Kohlehydrattoleranz nach Entfernung der Schilddrüse fanden. Umgekehrt fanden diese Autoren bei Pankreasdiabetes den Kolloidgehalt der Schilddrüse erhöht. Rhodenburg beschreibt einen Fall, bei dem der Diabetes spontan verschwand und bei dem bei der Sektion hochgradige fibröse Degeneration der Schilddrüse gefunden wurde. Aehnliche Veränderungen bestanden auch im Kopf des Pankreas, während es im Corpus pancreatis zu einer starken Inselhypertrophie gekommen war. Janney und Isaakson (zit. n. Rhodenburg) konnten nach Exstirpation der Thyreoidea bei Hunden trotz Zufuhr großer Traubenzuckermengen keine Glykosurie erzielen. Nach Friedmann und Gottesman ist bei Myxödematösen nie Zuckerkrankheit beobachtet. Sie halten es für möglich, daß der menschliche Diabetes durch völlige Entfernung der Schilddrüse in günstigem Sinne zu beeinflussen sei. Fitz glaubt nicht, daß partielle Thyreoidektomie allein einen Diabetes heilt oder bessert, da operierte Patienten mit nicht toxischem Kropf keine Besserung des Diabetes zeigen. Er hält allerdings eine Exstirpation der Schilddrüse bei Basedow und Diabetes für angezeigt. Lorand (zit. n. Baranoff) beobachtete im Tierversuch Aufhebung der Glykosurie bei experimentellem Diabetes nach partieller Pankresexstirpation durch Schilddrüsenresektion. Mannilowa und Galelowitsch (zit. n. Hein-Heifetz) fanden nach Entfernung der Schilddrüse bei Kaninchen niedrigere Kurven der alimentären Hyperglykämie als vor der Operation. Schilddrüsenentfernung beeinflußt den Inselapparat im Sinne einer Steigerung (Hein-Heifetz).

G. W. Baranoff kommt auf Grund von Tierexperimenten zu dem Schluß, daß längere Zufuhr von Thyreoidin bei einem funktionell schwachen Inselapparat zu einem Diabetes führen kann. Er schwächte den Inselapparat durch partielle Resektion und beobachtete zunächst kompensatorische Verstärkung, erst nach längerer Einwirkung des Thyreoidins trat eine Erschöpfung des durch die vorangegangene partielle Resektion geschwächten Inselapparates ein, und es entwickelte sich ein Diabetes. Schwächung der Schilddrüsenfunktion in einem früheren Stadium gab dem geschwächten Inselapparat u. U. die Möglichkeit sich zu erholen und die Glykosurie zu beseitigen.

Bedeutung der Leber im Kohlehydratstoffwechsel in Beziehung zu Schilddrüse und Pankreas.

Cramer (zit. n. Kugelmann) beobachtete zum ersten Male bei Kaninchen, Katzen und Ratten durch Fütterung mit wirksamen Schilddrüsenstoffen trotz reichlicher Kohlehydraternährung eine Verminderung oder sogar Schwund des Leberglykogens. Mannigfache Tierversuche haben gezeigt, daß Verfütterung von Schilddrüsensubstanz zur Zuckermobilisation aus der Leber bis zum völligen Schwund der Glykogenvorräte führt und infolgedessen Hyperglykämie und Glykosurie eintritt (Burn und Marks). Hein-Heifetz beobachtete bei langdauerndem Basedow niedrige Blutzuckerkurven und führt dies auf die Abnahme der Glykogenvorräte der Leber zurück. H. Strauß beobachtete bei Morbus Basedow und nach Thyreoidingaben alimentäre Galaktosurie und führt diese auf Leberfunktionsstörungen zurück. Kugelmann wies durch die Lävulosebelastung eine Leberstörung bei Basedowkranken nach. Seine Untersuchungen fußen auf dem experimentellen Nachweis von Isaac und Adler, daß nur die Leber fähig ist, Lävulose in Dextrose umzuwandeln und, daß diese Umwandlung an eine ungestörte Leberfunktion gebunden ist. Kugelmann beobachtete nach Lävulosebelastung bei Basedowkranken längere und höhere Steigerung des Blutzuckerspiegels (Höhepunkt nach $1_1/_2$ Stunden; Werte von 160—180 mg%). Er schließt aus seinen Untersuchungen, daß die thyreotoxische Leber schwere Einbußen in ihren Glykogendepots erlitten und außerdem die Fähigkeit verloren habe, größere Mengen Lävulose in Dextrose umzuwandeln und zu speichern. Abelin, Goldener und Kobori wiesen nach, daß Thyroxinfütterung bei Tieren die Neubildung des Glykogens aus zugeführten Kohlehydraten hindert, daß jedoch bei reichlicher Fettzufuhr Glykogenanreicherung aus Kohlehydraten erfolge. Aehnliches berichten Asher und Calvo Criado (zit. n. Kugelmann): Bei Ratten, die mit Schilddrüse und Phloridzin absolut kohlehydratfrei gemacht waren, führte Zusatz von Fett zur Nahrung zu einer erheblichen Steigerung der Zuckerausscheidung. Hieraus schließen sie, daß die hyperthyreotische Leber wohl die Fähigkeit besitze, Glykogen zu bilden, dies aber nicht fixieren könne und sofort nach der Bildung wieder aus dem Depot abgäbe. Nach Bang und Traugott (zit. n. Kugelmann) wird immer dann eine „diabetische„ Blutzuckerkurve gefunden, wenn die Leber in ihrer glykogenbildenden oder speichernden Funktion geschädigt ist. Die Glykogenarmut der thyreotoxischen Leber ist durch mannigfache Untersuchungen bewiesen worden. Spritzt man einem gesunden

Menschen 10 Einheiten Insulin intravenös, so erfolgt in den ersten 10 Minuten post injektionem regelmäßig eine Steigerung des Blutzuckers um 15—20 mg %, erst dann eine typische Senkung. Diese primäre Steigerung hängt nach Bürger (zit. n. Kugelmann) ab von der Füllung der Glykogenspeicher in der Leber. Sie ist bei Morbus Basedowii nicht vorhanden, ein Beweis für die Glykogenarmut der hyperthyreotischen Leber.

Der Prozeß der Verzuckerung des Leberglykogens durch Schilddrüseninkret steht mit der Steigerung der Oxydationen durch dasselbe in keinem Zusammenhang (Siegel). Nach Isaac und Siegel ist auch die Annahme einer Auslösung der Glykogenverzuckerung durch Nebennierensekret unter normalen Bedingungen abzulehnen. Das Schilddrüseninkret greift in der Leberzelle selbst an. Störungen in der Höhe des Blutzuckerspiegels sind Folge einer Gleichgewichtsverschiebung im Zusammenspiel von Insulin und Thyroxin in der Leberzelle: im Falle des Diabetes zu Ungunsten des Pankreasinkrets. Zur Erklärung der endogenen Hyperglykämie und Glykosurie ist eine durch vermehrte Schilddrüsenwirkung hervorgerufene erhöhte diastatische Kraft der Leber anzunehmen.

Empfindlichkeit gegenüber Insulin.

Im Hinblick auf das antagonistische Verhalten von Schilddrüsen- und Pankreasinkret möchte man annehmen, daß bei Morbus Basedowii eine erhöhte Toleranz gegenüber Insulin bestehe, d. h. daß der Organismus unempfindlicher gegen Insulin wird. Das stimmt auch, solange Glykogenreserven in der Leber vorhanden sind. Sind diese aber aufgebraucht, so wird der Organismus im Gegenteil sehr empfindlich gegenüber Insulin, und es kommt leicht zu hypoglykämischen Reaktionen. Nach Wilder ist der Insulinbedarf bei Hyperthyreoidismus erhöht. Jedoch weist er auf die Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen hin. Wenn man einem mit Schilddrüse vorbehandeltem Kaninchen Insulin injiziert, so verfällt das Tier häufig in schwere Krämpfe, selbst bei kleiner Insulindosis, weil das Leberglykogen erschöpft ist und die Hypoglykämie nicht kompensieren kann. Ehrismann stellte fest, daß bei Tieren die Insulinempfindlichkeit durch Fütterung mit Schilddrüsenpräparaten herabgesetzt wurde, sofern die Tiere mit Hafer gefüttert wurden. Bei Fütterung mit Grünfutter trat diese Wirkung der Schilddrüsenpräparate nicht in Erscheinung. Diese Beobachtung läßt sich mit dem oben Gesagten gut in Einklang bringen,

denn bei der kohlehydratreichen Haferfütterung kam es nicht zu einer Erschöpfung der Glykogenvorräte in der Leber und es zeigte sich die antagonistische Wirkung der beiden Inkrete. Stamm (zit. n. Siegel) beobachtete bei thyreotoxischen Personen geringere Hypoglykämie nach Insulininjektionen, ebenso bei Normalpersonen eine Stunde nach Verabfolgung von Thyroxin. Ein entgegengesetztes Verhalten der Insulinwirkung erwarten wir bei Hypo- bzw. Athyreosen. Tierversuche von Burn und Marks ergaben, daß die Tiere nach Thyreoidektomie mit 3—6 mal kleineren Insulindosen hypoglykämisch gemacht werden konnten. Dieser Zustand war durch Zufuhr von Thyreoidin zu kompensieren. Nach längerer Fortsetzung der Thyreoidinzufuhr stieg die Insulinempfindlichkeit wieder, da die Leber jetzt glykogenfrei wurde. Nach Britton und Myers ist das leichte Auftreten von Hypoglykämie nach Insulininjektionen bei Thyreoidektomierten auf die Unfähigkeit, die vorhandenen Kohlehydratreserven zu mobilisieren, zurückzuführen. Bodanski (zit. n. Ginsberg) machte die Beobachtung, daß bei thyreoidektomierten Schafen der Abfall des Blutzuckers durch Insulin verzögert und intensiver und die Rückkehr zu normalen Werten langsamer als bei normalen Schafen war. Er schloß daraus, daß die Schilddrüsensekretion wesentlich für den Ausgleich der Insulinhypoglykämie ist. Csépai und Ernst sahen bei Basedowkranken starkes Abfallen des Blutzuckers nach Insulininjektionen, wobei es häufig zu hypoglykämischen Insulten kam. Bei einem Myxödemkranken mit normaler Insulinempfindlichkeit trat nach 8-tägiger Thyreoidinbehandlung eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Insulin ein, der Blutzucker fiel stärker ab und es kam zu hypoglykämischen Erscheinungen. Kreiner berichtet von einem Fall, bei dem vor Resektion der Schilddrüse die erhöhten Blutzuckerwerte durch Insulin sehr wenig zu beeinflussen waren. Nach der Operation erfolgte besseres Ansprechsen auf Insulin. Für gegenseitige Beeinflussung von Schilddrüsen- und Pankreasinkret sprechen die Beobachtungen Höglers, der in einzelnen Fällen das Auftreten einer leichten Thyreotoxikose bei Insulinmastkuren sah. Högler faßt dieses als Gegenregulation der Schilddrüse gegen abnorme Insulinisierung auf. Er nimmt an, daß wahrscheinlich schon unter normalen Verhältnissen durch jede Mehrproduktion von Insulin eine Steigerung der Schilddrüsentätigkeit hervorgerufen wird.

Blutzucker und Blutzuckerkurve.

Nach Ginsberg zeigt die Blutzuckerkurve nach Glukosebelastung bei Hyperthyreotischen einen normalen bis

typisch diabetischen Verlauf. Bei abnormer Reaktion ist der Gipfel erst nach einer Stunde erreicht und bleibt über zwei Stunden erhöht. Normalerweise liegt der Blutzuckernüchternwert zwischen 0,09 und 0,12 %. Nach Zuckerbelastung erfolgt ein rascher Anstieg im Durchschnitt auf 0,180 %; das Maximum ist nach einer halben Stunde erreicht. Der Abfall ist etwas langsamer, jedoch sind nach 2—2½ Stunden die Ausgangswerte wieder erreicht. Hein-Heifetz beobtete bei der Mehrzahl der Basedowstrumen, die er vor der Operation untersuchte, einen höheren Nüchternblutzucker, erhöhten Anstieg und langsameren Abfall der Zuckerbelastungskurve. Popper und Hirschhorn fanden bei Morbus Basedowii starke Blutzuckererhöhung im Dextrosedoppelbelastungsversuch. Nach Ansicht dieser Forscher ist der Kurvenablauf deutlich verschieden von dem bei Pankreasinsuffizienz. Zwischen der Schwere der Basedowsymptome und dem Grad der Hyperglykämie besteht keine Beziehung (Ginsberg, Vetori, Holst). Zur Erklärung dieser Beobachtung ist folgendes zu bemerken: um eine Störung des Zuckerhaushaltes herbeizuführen, bedarf es tierexperimentell hoher Thyreoideamengen. Ferner ist eine verschiedene individuelle Disposition anzunehmen. Ausbleiben der Hyperglykämie und Glykosurie, d. h. hohe Zuckertoleranz bei lange bestehendem Basedow ist vielleicht beginnendes Myxödemsymsymptom. Es sind Beobachtungen gemacht worden, daß mit Proliferation des Basedowkropfes gleichzeitig eine Degeneration des Epithels einhergehen kann, wodurch aus einem anfänglichen Basedow ein Myxödem entstehen kann. (Holst).

Die Glykosurie steigt nicht proportional mit dem Stoffwechsel. Daraus folgt, daß die Schilddrüse nicht direkt auf den Kohlehydratstoffwechsel wirkt.

Verlauf.

Führt schon der Basedow oder der Diabetes allein zur Abmagerung, so ist das in erhöhtem Maße beim Zusammentreffen beider Krankheitsformen der Fall. Die diätische Behandlung ist erschwert, weil beide Krankheiten entgegengesetzte Ernährung erfordern. In der Vorinsulinaera mag man in dieser Beziehung noch schlechter daran gewesen sein als jetzt, seitdem es möglich ist, durch gleichzeitige Zufuhr von Insulin eine bessere Verarbeitung zugeführter Kohlehydrate zu erreichen.

Von verschiedenen Autoren wird auf die Häufigkeit des Comas hingewiesen (Wilder, Sattler). Nach Joslin ist bei der Kombination von Basedow und Diabetes der Tod im Coma

$2_1/_2$mal so häufig als bei Diabetes allein. Labbé und Gilbert-Dreyfuß beobachteten bei einer Anzahl von Fällen eine Art von cardialem Collaps, der ziemlich schnell eintrat und sehr schwer, meist garnicht zu beeinflussen war. Wegen des hohen Allgemeinstoffwechsels und der niedrigen Glykogenreserven tritt häufiger Acidosis ein.

Prognose.

Die Prognose ist wegen der schon erwähnten Summation der krankhaften Erscheinungen nicht gut. Insbesondere ist die Kachexie in den meisten beobachteten Fällen sehr ausgeprägt (Grawitz u. a.). Beide Krankheiten führen zur Konsumption der Körperkräfte. Die Prognose wird noch durch das häufige Auftreten eines Comas verschlechtert. Verhältnismäßig oft ist tödlicher Ausgang.

Therapie.

Da bei der Kombination von Basedow und Diabetes meist der Basedow voraus geht und von ursächlicher Bedeutung für die Entstehung des Diabetes ist, erscheint es rationell, die Hyperfunktion der Schilddrüse zu bekämpfen. Es sind Besserungen und auch sogar Heilungen nach erfolgreicher Behandlung des Basedow gesehen worden. Rhodenburg, O'Day, Buchanan, Holst, Fitz u. a. berichten über günstige Beeinflussung des Diabetes nach Resektion genügend großer Teile der Schilddrüse. Holcomb sah nach Thyreoidektomie Steigerung der Zuckertoleranz und Angleichung an die Normalkurve bei Belastung. Burn und Marks führen die Besserung im Kohlehydrathaushalt nach Schilddrüsenententfernung darauf zurück, daß die Leber nicht mehr so schnell Glykogen in Zucker verwandelt. Kurz nach der Operation wird häufig eine Steigerung der diabetischen Symptome beobachtet, was auf Ausquetschen von Schilddrüsensaft in die Blutbahn zurückzzuführen ist. Fitz erwartet keinen Einfluß von Schilddrüsenresektion auf den Diabetes, da operierte Patienten mit nichttoxischem Kropf keine Besserung des Diabetes zeigen. Coller und Huggins berichten über günstige Erfolge nach Thyreoidektomie bei 2 Fällen von Diabetes bzw. Glykosurie, die mit Hyperthyreoidismus kombiniert waren. Bei nicht toxischen Kröpfen sahen auch sie von der Exstirpation keinen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel. Troell, Tyrenius und Olovson sahen Besserung der Kohlehydrattoleranz und der übrigen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel nach Strumektomie.

Falta, Molfino u. a. hatten bei Basedow, der durch Dia-

betes kompliziert war, gute Erfolge mit Röntgenbestrahlung der Schilddrüse. Die Bestrahlungsdosis muß so stark sein, daß eine Lähmung der Drüsenzellen ausgeübt wird. Reizbestrahlung der Schilddrüse hat Hyperglykämie zur Folge. Brösamlen sah keine dauernde Besserung des Kohlehydratstoffwechsels nach Bestrahlung.

Wilder, Ginsberg, Labbé und Gilbert-Dreyfuß berichten über gute Erfolge nach Jodbehandlung.

Amerikanische Autoren behaupten, daß durch Herabsetzung der Schilddrüsentätigkeit wohl ein günstiger Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel, aber keine Heilung des Diabetes zu erzielen sei. Das erscheint einleuchtend für die Fälle bei denen pathologisch-anatomische Veränderungen des Pankreas anzunehmen sind. Für diese Fälle tritt die direkte Diabetesbehandlung in ihr Recht.

Verschiedene Autoren (Wilder, Thomson, Lépine und Parturier, Lundberg) glauben nun auch an eine günstige Beeinflussung des Basedow durch Insulininjektionen, was von anderer Seite bestritten wird. Hans Meyer hat nach Insulininjektionen bei Morbus Basedow Senkung des Gasumsatzes gefunden. Auch P. F. Richter glaubt an eine über den Kreis seiner spezifischen Wirksamkeit hinausgehende Wirkung des Insulins bei Morbus Basedow. Der Erfolg der Insulinbehandlung ist nach Hein-Heifetz auf die Besserung des Kohlehydratverbrauches durch die unmittelbare Steigerung des Insulingehaltes im Blut und durch die Sparung der Eiweißstoffe zurückzuführen. Die günstige Beeinflussung des Basedow ist von kurzer Dauer und nicht radikal, da die Grundursache nicht beseitigt wird. Nach Veil und Sturm setzt Insulin den Blutjodwert herab.

Falta hält eine Insulinbehandlung nur bei leichten und mittelschweren Fällen von Morbus Basedow für angezeigt, da schwere Fälle eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Insulin besitzen. Tillgreen und Sundgreen bewährte sich Insulinbehandlung in lugolrefraktären Fällen von Morbus Basedow. Elmer und Ptaszek berichten über einen Fall, der seit 20 Jahren an Basedow und seit 2 Jahren an Diabetes litt. Nach Insulinbehandlung schwand die Glykosurie, das Körpergewicht stieg an und die Basedowsymptome besserten sich mit Ausnahme der Augenerscheinungen.

Nachstehend im Auszug die Krankengeschichten zweier in der I. Med. Klinik der Charité beobachteter Fälle von Morbus Basedowii und Diabetes mellitus.

Fall 1.

Fräulein Hedwig Th., 20 Jahre alt, eingewiesen am 19. 5. 31.

Aus der Familienanamnese ist nur zu erwähnen, daß Kropf in der Familie nicht beobachtet worden war. Der Vater stammte aus der Niederlausitz.

Aus der eigenen Anamnese: Als Kind hatte Patientin Masern, Windpocken, Keuchhusten, Diphtherie und Mumps. Häufig Mandelentzündungen. 1. Menses mit 13 Jahren, von 5tägiger Dauer, alle 3—4 Wochen. Kein Partus; kein Arbortus.

Seit dem 11. Lebensjahr bemerkte Patientin ein Anschwellen des Halses. Seit den ersten Schuljahren Herzklopfen und mitunter sehr heftige Kopfschmerzen. Seit Januar dieses Jahres trat außerordentlich starke Abmagerung und Gewichtsabnahme auf (in knapp 5 Monaten 22 kg an Gewicht verloren). Seit 8 Wochen Sistieren der Menses; zeitweise ziehende Schmerzen im Kreuz; seit einem Jahr hartnäckiger Weißfluß. Von Februar bis Anfang April lag Patientin wegen sehr starker Schwäche zu Bett. Seit Februar leidet Patientin unter starker innerer Unruhe und leichter Erregbarkeit. Seit der Schulzeit starke Schweiße, die in letzter Zeit etwas nachgelassen haben; seit dem letzten Vierteljahr starker Haarausfall.

Jetzige Klagen: Schmerzen im Rücken und in der Gegend des Sternums. In den letzten Tagen außerordentliche Zunahme der Schwäche. Sehr starker Appetit und starker Durst. Wasserlassen o. B., aber viel und häufig. Schlaf gut. Stuhl normal und regelmäßig. Keine Durchfälle.

Status praesens: Mittelgroße Patientin im Zustande vollständiger Unterernährung. Fast völliger Muskelschwund. Ueber den Nates hängt die Haut in Falten herab. Kein Fettpolster. Patientin drückt mit dem Dynamometer rechts und links 15 kg Haut bräunlich, Schleimhäute gut durchgeblutet. Weißer Dermographismus. Haare glanzlos, beginnen zu ergrauen. Psychisch nicht alteriert. Temperatur nicht erhöht.

Kopf: Linke Schädelhälfte leicht klopfempfindlich. Stauchung des Kopfes schmerzhaft in den Halswirbeln. Beiderseits Exophthalmus, rechts mehr als links. Stellwag und Gräfe positiv. Pupillen rund, die rechte

ist größer als die linke. Prompte Reaktion auf Licht und Convergenz. Stimme rauh.

Hals: Schilddrüse beiderseits stark vergrößert; die untere Grenze erscheint im 1. I. C. R. tastbar. Halsumfang 38 cm (soll im Januar 44 cm betragen haben). Starkes Nonnensausen.

Thorax: Symmetrisch. Atemexkursionen rechts = links. Lungen o. B. Herztätigkeit in den Zwischenrippenräumen sichtbar. Herz 1 Querfinger nach rechts verbreitert. Spitzenstoß im 5. I. C. R. regelrecht. Aktion regelmäßig. Töne paukend, rein, nur über der Pulmonalis leises systolisches Geräusch; 2. P. T. etwas accentuiert. Puls 104/min. magnus, aequalis, rythmisch, RR 105/0.

Abdomen: Bauchdecken straff, fettlos. Leber, Milz und Nieren nicht vergrößert tastbar. Keine abnormen Resistenzen.

Zentralnervensystem: Patellarsehnenreflexe fehlen. Sonst o. B.

Serologische Reaktionen im Blut und Liquor cerebrospinalis auf Lues negativ.

Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen $^1/_{16}$ nach 1 bezw. 2 Std.

Haemogramm: Erythrocyten 4 Mill., Hb. 74 %, Leukocyten 7125. Differentialzählung: 1 Eos., 7 Stabkernige, 47 Segmentkernige, 41 Lymphocyten, 4 Monocyten. Polychromasie ++$^1/_2$, Basophile Punktierung +$^1/_2$.

Krankheitsverlauf.

19. 5. Blutzucker 0,178 %. Urin: Alb. neg., Sacch. 3 %, Urobilinogen nicht vermehrt, Urobilin neg., Bilirubin neg., Reaktion sauer. Sediment: Reichlich Leukocyten, Epithelien und Erythrocyten. Aceton +, Acetessigsäure +, Urinmenge 2050 ccm; Zuckerausscheidung: 61,5 gr. Diät: 100 gr Butter, 200 gr Haferflocken.

20. 5. Urin: 1,2 % Zucker, Urinmenge 1500 = 18 gr Zucker, Aceton +, Acetessigsäure neg. Diät: 150 gr Butter, 250 gr Haferflocken, 100 gr Brot, 1 Ei, 25 gr Käse, 25 gr Wurst, 60 Einh. Insulin.

21. 5. Blutzucker 0,228 %. Urin: 0,5 % Zucker, Urinmenge 3300 = 16,5 gr Zucker. Aceton neg., Acetessigsäure neg. Diät: 125 gr Butter, 200 gr Haferflocken, 200 gr

Brot, 2 Eier, 50 gr Käse, 50 gr Wurst, 250 gr Sauerkohl, 50 gr Fleisch, 100 gr Milch. 60 Einh. Insulin.

22. 5. Urin: Sacch. neg., Aceton neg., Acetessigsäure neg. Urinmenge: 3200. Diät wie am Vortage. 45 Einh. Insulin.

23. 5. Urin: Sacch. neg., Aceton neg. Acetessigsäure neg. Urinmenge 2500. Bei der Abendvisite klagt Patientin über heftiges Kopfweh. Insulin wird herabgesetzt. Eiskompresse auf den Kopf.

24. 5. Nachts vom 23. auf den 24. 5. gegen 4,30 Uhr morgens verfällt die Patientin in starke Unruhe, Schreien, Desorientierung. Unwillkürlicher Urinabgang. Keine Kussmaul'sche Atmung. Keine Hypotonie der Bulbi. Gesicht etwas gerötet. Keine Tachykardie. Da im Tagesurin Sacch. +, allerdings kein Aceton, wird sicherheitshalber 20 Einh. Insulin subk. und 30 gr Traubenzucker oral gegeben.

9,05 Uhr. Tonisch-klonische Krämpfe, Dauerbabinski. Stuhl und Harnabgang. Pupillen vorübergehend eng, starr bei Lichteinfall. Blutiger Speichel (Zungenbiß?) Bewußtlosigkeit. Danach Tachykardie, 150 Pulse. Der Krampfanfall wird für einen epileptischen Anfall gehalten.

9,45 Uhr. Pupillen reagieren wieder. Es läßt sich noch Klonus auslösen. Kein Babinski. Extremitäten rigide. Soporöser Zustand. Im Urin kein Aceton, aber Zucker ++. Der Zustand wird als Coma Basedowii angesprochen.

10 Uhr. Patientin ist komatös, läßt unter sich. Reflexe fast völlig erloschen. Atmung aussetzend nach Cheyne-Stokes'schem Typ.

11 Uhr. Lumbalpunktion: Liquor klar. Kein erhöhter Druck. Patientin erhält Traubenzucker und Calc. bromat. i. v. und Champher i. m., 1,0 Lobelin sbc. Im Katheterurin ist jetzt Sacch. nicht nachzuweisen, Aceton neg., Blutzucker 0,033 %. Der Zustand wird jetzt als hypoglykämischer Chock angesprochen.

11,30 Uhr. Besserung der Reflexe und der Atmung.
12,30 Uhr. Cheyne-Stokes'sche Atmung, Tachykardie, 150-160 Pulse.

13,15 Uhr. Puls klein, sehr beschleunigt. Traubenzucker + Allional i. v.

14 Uhr. Digipurat 1,0 i. v. Lobelin 1,0 sbc

15 Uhr: 10,0 ccm einer 7,5% Kal. jodat-Lösung i. v. + 20,0. Traubenzucker i. v. Patientin ist soporös. Herzaktion im Galopprythmus. Pupillen reagieren nicht auf Licht.

16 Uhr. Tiefes Coma. Puls nicht mehr zu zählen, 200-220, flatternd. 1,0 Lobelin.

18,30 Uhr. 1,0 Digipurat.

20 Uhr. Auftreten von Zuckungen.

21,15 Uhr. Exitus letalis.

Bei der Sektion wurde festgestellt:

Große diffuse, parenchymatöse Struma mit solitärem wallnußgroßem Kropfknoten der linken Schilddrüsenhälfte, beträchtliche feste Hyperplasie der Thymusdrüse, mäßige Hyperplasie des lymphatischen Gewebes am Zungengrund, den Gaumenmandeln, geringere der Lymphapparate des Darms, darunter auch des Rectums Hyperplasie der cervikalen und mesenterialen Lymphknoten, mäßig starke Pulpahyperplasie der Milz, rote Hyperplasie des Knochenmarks; Dilatation beider Herzventrikel und fleckige Entartung des Herzmuskels. Hochgradige allgemeine Abzehrung. Eine histologische Untersuchung des Pankreas war wegen vorgeschrittener Fäulnis nicht möglich.

Fall 2.

Frau Marie Sch., 47 Jahre, in klinischer Beobachtung vom 4. — 14. 1. 1932.

Aus der Familienanamnese: Ueber erbliche Krankheiten oder Kropf in der Familie ist Patientin nichts bekannt. Ihre Eltern wie auch Patientin selbst stammen aus Potsdam.

Aus der eigenen Anamnese:: An Kinderkrankheiten weiß sich Patientin nicht zu erinnern. Menarche mit 14 Jahren. Menstruationen regelmäßig, o. B. Menopause mit 37 Jahren. 1 Partus, Kind lebt und ist gesund. 1 Abortus. Seit dem Jahre 1926 beobachtet Patientin eine Anschwellung des Halses ohne sonstige Beschwerden. 1927 Gallenblasenkoliken. Im Sommer 1928 hatte Patientin einen 6 Wochen dauernden Typhus. Während dieser Erkrankung wurde der Hals auffallend dicker. Seit 1929 stetige Gewichtsabnahme. Seit 3 Monaten

klagt Patientin über leichte Ermüdbarkeit und Mattigkeit, sowie stärkere Gewichtsabnahme, (in mancher Woche 2—3 Pfund). Sie ist seit dieser Zeit leicht erregbar und hat häufig Händezittern. Ferner bestanden Haarausfall, Appetitlosigkeit und Schweiße, besonders des Nachts. Seit dem Sommer 1931 hat Patientin großen Durst, jedoch nur bis vor $1^1/_2$ Monaten. Vor 2 Monaten wurde bei der Patientin Zucker im Urin festgestellt.

Jetzige Beschwerden: Leichte Ermüdbarkeit, Mattigkeit, leichte Erregbarkeit, Händezittern, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme.

Status praesens: Reduzierter Ernährungszustand, Muskulatur und Fettpolster schlecht entwickelt. Haut etwas feucht, schlechter Turgor. Gesicht und Hals gerötet. Psychisch nicht alteriert.

Kopf: Die Bulbi weisen nichts Auffallendes auf. Kein Exophthalmus, kein Graefe, Stellwag oder Möbius. Pupillenreaktionen o. B., Gebiß lückenhaft und defekt, im Oberkiefer Prothese. Tonsillen mäßig vergrößert.

Hals: Umfang 37,5 cm. Schilddrüse im ganzen, besonders aber der linke Lappen beträchtlich vergrößert.

Thorax: Lungen o. B., Herzgrenzen nicht verbreitert, Herzspitzenstoß an regelrechter Stelle, etwas hebend. Schütternde Herzaktion. Töne laut und paukend. 2. A. T. accentuiert. Puls aeqalis, magnus, regularis 120/min. RR 175/50, bzw. bei späterer Nachprüfung 150/75.

Abdomen: o. B.

Zentralnervensystem: Reflexe normal auslösbar. Positiver Dermographismus. Wechselnd Tremor der Hände.

Serologische Luesreaktionen im Blut negativ.

Galaktosebelastung: 40 gr (nach Kosterlitz)

im Blut:	Glukose:	Galaktose
nüchtern:	0,191 %	—
nach 30'	0,255 „	0,006 %
nach 60'	0,267 „	0,030 %
nach 90'	0,251 „	0,023 %
nach 120'	0,227 „	—
nach 180'	0,205 „	—

im Urin:	Glukose		Galaktose
in d. 1. Std.	1,47 gr		1,09 gr
in d. 2. u. 3. Std.	2,06 „		0,33 gr
Sa.	3,53 „	Sa.	1,42 gr

Dextrosebelastung: 40 gr

	Blutzucker
nüchtern:	0,192 %
nach 30'	0,250 %
nach 60'	0,298 %
nach 90'	0,308 %
nach 120'	0,276 %
nach 180'	0,304 %

im Urin:	Sacch.
vorher	0
in d. 1.—3. Std.	4,9 gr
in d. 4.—6. Std.	1,52 „
in d. 7.—12. Std.	0
in d. 13.—18. Std.	0

Grundumsatzbestimmung + 64 %, bei wiederholter Untersuchung nach 5 Tagen + 43 %.

Kondensator + 8 %, bzw. + 28 %.

Patientin erhielt während der Beobachtungszeit eine gleichbleibende Diät von 100 gr Brot, 100 gr Fleisch, 100 gr Butter, 1 Ei und Gemüse, vom 9. 1. ab wurden 50 gr Kartoffeln zugelegt.

Der Nüchternblutzucker schwankte zwischen 0,167 und 0,210 % und stieg während der nachfolgenden ambulanten Beobachtung einmal auf 0,265 % an. Eine am 5. Februar 32 durchgeführte 2stündliche Untersuchung des Blutzuckers bei Kohlehydrateinschränkung (100 gr Brot) zur Feststellung der Dosierung und zweckmäßigsten Verteilung von Insulin ergab folgende Werte: nüchtern: 0,190 %, dann in 2stündlichen Intervallen: 0.241 %, 0.174 %, 0.245 %, 0.298 %, 0.294 %, 0.278 %

Die Urinausscheidungen zeigten während der klinischen Beobachtungszeit folgenden Befund: In den ersten 3 Tagen ziemlich starke Zuckerausscheidung 7,02—11,52 gr. Kein Aceton, keine Acetessigsäure. Am 4. Tag ging die Zuckerausscheidung auf 0,24 gr herunter,

gleichzeitig traten aber Aceton und Acetessigsäure im Urin auf. Die Zuckerausscheidung hält sich dann in mäßigen Grenzen — 3,78 gr. Die Aceton- und Acetessigsäureausscheidung verschwindet mit der Zulage von 50 gr. Kartoffeln. ß-Oxybuttersäure war einmal (am 9. 1.) in Spuren nachzuweisen. Von sonstigen pathologischen Bestandteilen war Urobilinogen schwach bis deutlich vermehrt und Urobilin schwach bis deutlich positiv. Sediment o. B.

Bei der Röntgenuntersuchung des Thorax zeigte sich eine faustgroße substernale Struma und im 3. I. C. R. links ein pfennigstückgroßes rundliches Infiltrat, wahrscheinlich tuberkulösen Ursprungs.

Haemogramm: Rotes Blutbild normal, Leukocytenwerte normal. Differentialzählung: 3 Eos. 4 Stabkernige, 36 Segmentkernige, 52 Lymphocyten, 5 Monocyten. Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen 9/25, bzw. nach 9 Tagen 7/16 mm nach 1 bzw. 2 Std.

Das Elektrokardiagramm zeigte außer einer Tachykardie keinen sicheren pathologischen Befund.

*

Es liegen uns hier zwei typische Fälle von Morbus Basedowii kombiniert mit Diabetes mellitus vor. Bei der ersten Patientin begann der Basedow schleichend vor etwa 9 Jahren. Der Diabetes ist anscheinend erst in der Klinik entdeckt worden. Möglicherweise setzt er mit der starken Zunahme der Beschwerden anfangs des Jahres 31 ein. Bemerkenswert ist die überaus starke Abmagerung der Patientin und der foudroyante Verlauf, ferner die Neigung zu hypoglykämischen Reaktionen. Offenbar befand sich die Patientin in den letzten 24 Stunden in einem hypoglykämischen Zustand und die 12 Stunden ante exitum auftretenden Convulsionen stehen sicher damit im Zusammenhang. Die schon klinisch gestellte Diagnose auf hypoglykämischen Zustand wird verifiziert durch den 10 Stunden ante exitum festgestellten Blutzucker, der einen Wert von 0,033 % ergab.

Die Annahme eines Coma basedowicum erscheint mir hier nicht begründet. H. Zondek, der dieses Krankheitsbild — eigentlich meist Endzustand — beschrieb, beobachtete es meist im Anschluß an leichte Infektionen bei Patienten mit wenig starker Ausprägung der Basedowsymptome und meist relativ kleiner Struma. Ausschlaggebend scheint mir

H. Zondek's Angabe zu sein, daß bei seinen Fällen der Blutzuckerspiegel keine Abweichung von der Norm zeigte.

Bei der zweiten Patientin bestand der Basedow 6 Jahre. Auffallende Zunahme der Schwellung des Halses erfolgte nach einem 1928 durchgemachten Typhus. Diabetessymptome sind vor einem halben Jahr aufgetreten. Der Blutzucker war während der Beobachtungszeit trotz Einschränkung der Kohlehydrate beträchtlich erhöht (bis 0,210 %, während der nachfolgenden ambulanten Beobachtung einmal 0,265 %). Die Galaktose- und Dextrose-Belastungen zeigten typische diabetische Reaktionen.

Auch diese Patientin zeigte schon vor und auch während der klinischen Beobachtung starke Gewichtsabnahme (in 14 Tagen 2,6 kg). Sie sollte später mit Insulin behandelt werden, um den Allgemeinzustand zu heben und sie auf eine evtl. Strumaoperation vorzubereiten. Leider entzog sie sich der weiteren Beobachtung. Ueber ihr weiteres Schicksal ist nichts bekannt geworden.

Herrn Privat-Dozenten Dr. Farmer Loeb bin ich für Ueberlassung des Themas und freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

Abelin, Goldener u. Kobori: Ueber die Bedeutung des Fettes für die Stoffwechselwirkung der Schilddrüse. Biochem. Ztschr. Bd. 174, 1926.

Asher, Leon: Die Funktion der Schilddrüse und ihre Beziehung zu anderen Funktionsgebieten. Med. Klin. 1931, I.

Baranoff, W. G.: Ueber den Einfluß der Schilddrüse auf die Entwicklung und den Verlauf des Diabetes. Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 59, 222.

Bergstrand, Hilding: Eine Untersuchung der Schilddrüse in 6 Fällen von Diabetes mellitus. Hygiea Bd. 84, H. 12. 1922.

Bettmann: Ein Fall von Morbus Basedowii mit Diabetes mellitus. Münch. med. Wchschr. 1896, Nr. 49/50.

Bittorf, A.: Ueber Basedow'sche Krankheit. Brun's Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 131, H. 2 1924.

Britton, S. W. and W. K. Myers: The thyroid gland and the sensivity of animals to insulin. Americ. journ. of physiol. Bd. 84, Nr. 1. 1928.

Brösamlen: Ueber das Verhalten des Blutzuckers nach Röntgenbestrahlungen der Schilddrüse. Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922.

Buchanan: A case of exophthalmic goitre and diabetes mellitus. Med. journ. a. record. Bd. 119, Nr. 1, 1924.

Burn and Marks: The relation of the thyroid gland to the action of insulin. Journ. of physiol. Bd. 60, Nr. 3, 1925.

Chvostek: Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen.

Coller and Huggins: Effect of hyperthyroidism upon diabetes mellitus, striking improvement in diabetes mell. from thyroidectomy. Ann. of surg. Bd. 86, Nr. 6, 1927.

Csepai und Ernst: Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen zwischen Schilddrüse und Pankreas. M. M. W. Jg. 74, Nr. 41, 1927.

Ehrismann, O.: Zur Pharmakologie des Antagonismus von Insulin und Schilddrüsenpräparaten. Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 121, H 5/6. 1927.

Elmer et Ptaszek: L'influence de l'insuline sur l'evolution du goitre exophthalmique, complique de diabete sucre. C. r. Soc. Biol. Paris 100. 1927.

Eppinger, H.: Die Basedow'sche Krankheit. In M. Lewandowsky: Hdbch. d. Neurol.

Eppinger, Falta und Rudinger: Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschrift für klin. Med.

Eustis, Allan: Diabetes mellitus und seine Unterscheidung von

alimentären Glykosurien. Americ. journ. of the med. sciences. Bd. 147, Nr. 6, 1914.

Falta: Ueber Glykosurie und Fettstühle bei Morbus Basedowii. Ztschr. f. klin. Med. 71, 1. 1910:

Fitz, R.: The relation of hyperthyroidism to diabetes mell. Arch. of internal. med. Bd. 27, Nr. 3, 1921.

Forschbach und Severin: Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 75, H, 3/4, 1914

Friedmann and Gottesmann: Experiences with thyroidectomy and ligation of the thyroid arterie in depancreatized dogs. Proc. of the soc. f. exp. biol. a: med: Bd, 18, Nr, 8, 1921.

— — — — —: Studies on the relation of the thyroid to pancreatic diabetes in dogs, with suggestions as to diabetes mellitus in man. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd: 79, Nr: 15, 1922,

Ginsberg, A. M.: Hyperthyroidism and diabetes mellitus. Endocrinology 15/3, 1931.

Grawitz, E.: Morbus Basedowii kompliziert mit Diabetes mell.; nebst Bemerkungen über Jodothyrinwirkung. Fortschritte d. Med. 1897, Nr. 22.

Hannemann, O.: Ueber Glykosurie und Diabetes mell. bei Basedow'scher Krankheit. Diss. Berlin. 1895.

Hein-Heifetz: Ueber den Kohlehydratstoffwechsel beim Basedow vor und nach Schilddrüsenexstirpation. Arch. f. klin. Chir. 1929:

Holcomb, B.: A study of blood sugar curves before and after thyroidectomy. Endocrinology. 13. 1929.

Holst, J.: Kohlenhydratstoffwechselanomalien und Pankreasveränderungen bei Morbus Basedowii. Schweiz. Med. Wschr.

Högler: Ueber das Auftreten von temporärem Hyperthyreoidismus während der Insulinkur. Klin. Wchschr. 1929, 8.

John, H. J.: Carbohydrate metabolism in hyperthyroidism. Endocrinology Bd. 11. Nr. 6, 1927.

John, H. J.: Hyperthyroidism and diabetes. Americ. journ. of the med. sciences. Bd. 175, Nr. 6, 1928.

Joslin and Lahey: Diabetes and hyperthyroidism. Americ. journ. of the med. sciences. Bd. 176, Nr. 1, 1928.

Kato Morikichi: Befunde der endokrinen Organe bei der Basedow'schen Krankheit. Transact. oft he Japanese pathol. soc. Bd. 11, 1921.

Kraus E. J.: Zur Pathogenese des Diabetes mell. Auf Grund morphologischer Untersuchungen der endokrinen Organe. Virchow's Arch. f. path. Anat. und Physiol. Bd: 247, H: 1, 1923,

Kraus, F.: Diabetes mellitus. In Krehl-Mehrings Hdbch. d. inn. Med.

Kreiner, W.: Ein Fall von Insulin-refractärem Morb. Basedow. Dtsch. Z. Chir. 216, 1929.

Kugelmann, B.: Ueber Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beim Morb. Basedowii. Klin. W. 1930, Nr. 33.

Labbe et Gilbert-Dreyfuß: Diabete et maladie de Basedow associes. Paries med. Jg. 19, 1929.

Lepine et Parturier: Action de l'Insuline sur le syndrome basedowien. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. Bd. 90, Nr. 4, 1924.

Lundberg, E.: Etudes sur l'antagonisme entre la glande thyroide et le pancreas. Acta med. scandinav. Bd. 64, H. 4/5, 1926

— — — — — Eine bisher nicht beobachtete Wirkung des Pankreas. Physiol. papers. Dedicated to Prof. A. Krogh, Kopenhagen. Levin und Munksgaard. 1926.

Massaglia, Aldo: Beitr. zur Kenntnis der Pathogenese des Diab. mell. Boll. d. soc. med.-chirurg: di Modena: Jg, 16, Nr, 2, 1914

Meyer Hans: Ueber Insulinwirkung auf den respiratorischen Gaswechsel des Basedowikers. Ztschr. für klin. Med. Band 102, H 2/3, 1925.

Molfino, F.: Beitr. zum Studium des Kohlehydratstoffwechsels bei Basedowkranken. Arch. Sci. med. 55, 1931.

von Norden: Die Zuckerkrankheit.

O'Day, J. Ch.: Diabetes in association with toxic goitre. New York med. journ. 111, 815, 1920

Okumura, T.: Ueber die Wechselwirkung von Schilddrüse und Insulin. Biochem. Ztschr. Bd. 176, H 4/6, 1926.

Oswald, A.: Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. Leipzig 1916.

Popper und Hirschhorn: Schilddrüse und Kohlehydratstoffwechsel. Kli. Wo. 1931 I.

Rabinowitsch, J. M.: The glykosuria of hyperthyroidism and its clinical significance. Ann. int. Med. 4, 1931.

Rhodenburg, G. L. Thyroid diabetes. Endocrinology 4, 63, 1920.

Richter, P. F.: Ueber Insulinbehandlung des Morbus Basedowii. Med. Klin. Jg. 21, Nr. 39, 1925.

Sattler, H.: Die Basedow'sche Krankheit. In Graefe-Saemisch: Hdbch. d. ges. Augenheilkd.

Siegel, R.: Einfluß von Schilddrüse und Pankreas auf den Kohlehydratumsatz der Leber. Kli. Wo. 1929.

Strauß, H.: Kohlehydratstoffwechsel und innere Sekretion. Samml zwangl. Abhandlg. a. d. Geb. d. Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. X. Bd., H. 8, 1927.

— — — — —: Leberfunktionstörungen bei Morbus Basedowii. Kli. Wo. 1930, Nr. 52.

Tillgren and Sundgren: Hyperthyroidism and lugol treatment. Acta med. scand. 76, 1931.

Troell, Tyrenius und Olovson: Störungen im Kohlehydratumsatz bei toxischer Struma. Arch. klin. Chir. 165, 1931.
Veil und Sturm: Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd- 147, H 3/4, 1925-
Vettori, D.: Der Blutzuckerspiegel beim Basedow. Riv. Klin. med. 32, 1931.
Wilder, R. M.: Hyperthyroidism, myxedema and diabetes. Arch. of international. med. Bd. 38, Nr. 6, 1926.
Zondek, H.: Coma Basedowicum. Klin. Wo. 1930, Nr. 43.

Lebenslauf.

Ich wurde am 9. Mai 1907 als Sohn des Kaufmanns Robert Mönninghoff und seiner Ehefrau Adele, geb. Kochs zu Wanne-Eickel geboren. Von Ostern 1913 bis Ostern 1917 besuchte ich die Volksschule und von Ostern 1917 bis Ostern 1926 das Realgymnasium zu Wanne-Eickel. Letzteres verließ ich mit dem Reifezeugnis, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Ich studierte 5 Semester in Greifswald, wo ich nach dem 4. Semester das Physikum machte, dann 1 Semester in Freiburg, 1 Semester in Wien und 3 Semester in Berlin; hier machte ich im Sommer 1931 das medizinische Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich 1 Jahr lang an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Charite tätig. Am 12. August 1932 erhielt ich meine Approbation. Anschließend war ich 2 Monate als Assistenzarzt an der klinischen Lungenheilstätte Birkenhaag zu Berlin-Lichtenrade und bin seit dem 15. Oktober d. Js. an der Brandenburgischen Landesfrauenklinik in Berlin-Neukölln beschäftigt.